

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-112930

(43)Date of publication of application : 02.05.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/335
A61K 31/335
A61K 31/335
// C07D303/48

(21)Application number : 05-256661

(22)Date of filing : 14.10.1993

(71)Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

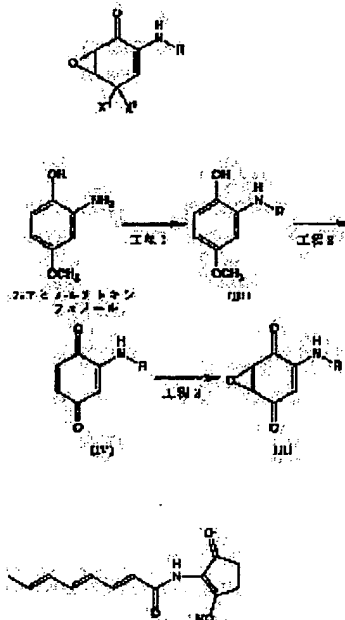
(72)Inventor : KAWADA SUMIO
MATSUZAWA YUJI
YAMASHITA SHIZUYA
TAMURA SHINJI
NAGASE TOSHIHIKO
INOUE KENGO
MIHARA AKIRA
NAKANO HIROFUMI

(54) CELL PROLIFERATION INHIBITOR FOR VASCULAR SMOOTH MUSCLE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a cell proliferation inhibitor for vascular smooth muscle useful for preventing and treating arteriosclerosis, diabetic angiopathy, etc.

CONSTITUTION: This cell proliferation inhibitor (or vascular smooth muscle comprises a substance having farnesyltransferase inhibitory activity, preferably UCF1 derivative of formula I (R is an alkanoyl or alkenoyl; X1 is group of formula V; X2 is OH or X1 and X2 are linked to form O) as an active ingredient. A compound of formula II wherein X1 and X2 are bonded to show O in the compound of formula I is obtained by reacting 2-amino-4-methoxyphenol with 1-2 equivalent of an acyl halide, acyl anhydride or a mixed acid containing the objective acyl group in the presence of a proper base in a solvent to give a compound of formula III, oxidizing the compound III in the presence of an oxidizing agent in a solvent and oxidizing the prepared compound of formula IV in the presence of a hypochlorite in a solvent.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 24.12.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 11.05.2004

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-112930

(43) 公開日 平成7年(1995)5月2日

(51) Int.Cl.⁶
A 6 1 K 31/335

識別記号 庁内整理番号
A B N 9454-4C
A B X
A E D 9454-4C

F I

技術表示箇所

// C 0 7 D 303/48

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平5-256661

(22) 出願日 平成5年(1993)10月14日

(71) 出願人 000001029

協和醗酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

(72) 発明者 河田 純男

奈良県生駒市新生駒台2-1

(72) 発明者 松沢 佑次

兵庫県宝塚市雲雀丘山手2-21-23

(72) 発明者 山下 静也

兵庫県西宮市甲子園4-11-22

(72) 発明者 田村 信司

大阪府豊中市東豊中町2-13-2-105

(72) 発明者 永瀬 寿彦

大阪府高槻市昭和台町2-2-5

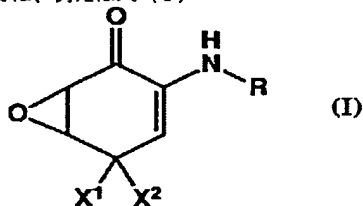
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管平滑筋細胞増殖抑制剤

(57) 【要約】

【目的】 動脈硬化症、糖尿病性血管障害等の予防または治療に有用な血管平滑筋細胞増殖抑制剤を提供する。

【構成】 ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を有する物質を有効成分とする血管平滑筋細胞増殖抑制剤。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を有する物質としては、例えば式 (I)



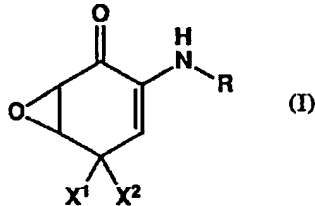
で表されるUCF1誘導体が挙げられる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を有する物質を有効成分とする血管平滑筋細胞増殖抑制剤。

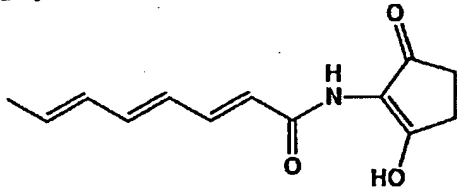
【請求項2】 ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を有する物質が式 (I)

【化1】



(式中、Rはアルカノイルまたはアルケノイルを表し、X¹ は

【化2】



を表し、X² はヒドロキシを表すか、X¹ とX² が一緒になってOを表す) で表されるUCF₁誘導体である請求項1記載の血管平滑筋細胞増殖抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、動脈硬化症、糖尿病性血管障害等の予防または治療に有用な血管平滑筋細胞増殖抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 血管内皮または脈管壁のいずれかの障害後、脈管壁の血管中膜の平滑筋細胞は、生長状態、すなわち、増殖及び細胞外マトリックスの産生をもたらす。DNAの合成及び有糸分裂に加えて、平滑筋細胞の一部が血管壁の動脈内膜に移動し、そしてそこで増殖する。この増殖を抑制する物質は、動脈硬化、糖尿病性血管障害等の予防または治療に有用であることが期待できる(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 8474-8478, 1993年)。

【0003】 血管平滑筋細胞の遊走または増殖因子としては、血小板由来増殖因子(PDGF)、ケモカイン(Chemokine)等多くの因子が知られている。これらの因子からの増殖シグナルの伝達において、p21 ras等の低分子量GTP結合タンパクが重要な働きをしていることが示されてきた。また最近、p21 ras等の低分子量Gタンパクの活性発現には、翻訳後にC末のプロセッシングを受けて細胞膜に移行することが必要であることが示されている。C末のプロセッシングのうち特に第一のステップであるCysteine残基をS-ファルネシル化する反応がp21 rasの機能

発現に必須であることが明らかにされ、この反応がファルネシルトランスフェラーゼにより触媒を受けることから、ファルネシルトランスフェラーゼが新しい薬剤を探索するターゲットとして注目されている。

【0004】 一方、動脈硬化症あるいは糖尿病性血管内層障害等の抑制剤としては、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、ヘパリン、抗血小板薬、HMG-CoA reductase阻害剤等が、動物モデルで効果を示すことが知られているが、ヒトの臨床での効果はまだ不十分であり、新しい薬剤が求められている。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を有する物質として、UCF₁-C(Manumycin)及びその関連物質が知られている(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 2281-2285, 1993年; 特開平4-221377号公報)。

【0005】

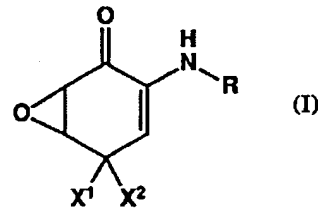
【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、動脈内膜及び/または血管中膜における平滑筋細胞の増殖、血管中膜から動脈内膜への平滑筋細胞の移動及び細胞外マトリックスの形成の防止、並びに血管損傷、特に物理的、化学的または外科的な原因による損傷後の新動脈内膜形成、血管形成術後の動脈再狭窄または動脈及び静脈における血管壁肥厚の処置及び防止に有用で、動脈硬化症、糖尿病性血管障害等の予防または治療に有用な血管平滑筋細胞増殖抑制剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明は、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を有する物質を有効成分とする血管平滑筋細胞増殖抑制剤に関する。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を有する物質としては、例えば式 (I)

【0007】

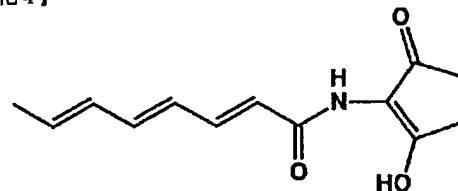
【化3】



【0008】 (式中、Rはアルカノイルまたはアルケノイルを表し、X¹ は

【0009】

【化4】



【0010】を表し、X² はヒドロキシを表すか、X¹

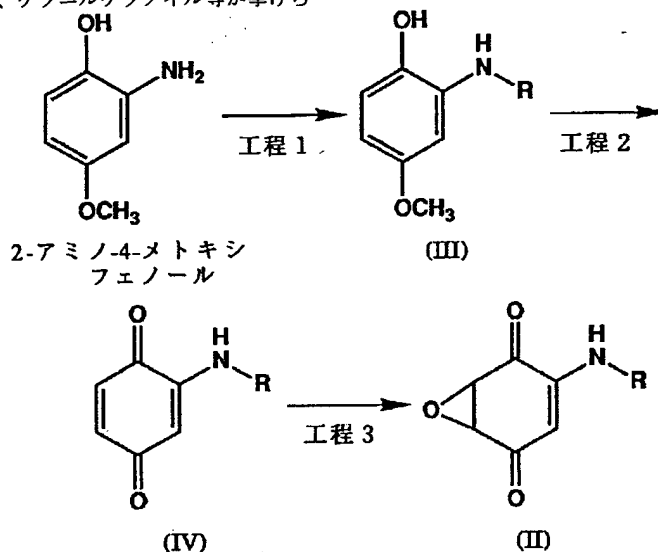
とX²が一緒になってOを表す)で表されるUCF1誘導体[以下、式(I)で表される化合物を化合物Iという。他の式番号の化合物についても同様である]が挙げられる。式(I)の各基の定義において、アルカノイルとしては、直鎖または分岐状の炭素数2~25の、例えばアセチル、プロピオニル、ヘキサノイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、3,7,11-トリメチルラウロイル、3,7,11,15-テトラメチルパルミトイル等が挙げられ、アルケノイルとしては、直鎖または分岐状の炭素数3~25の、例えばプロペノイル、2-ヘキセノイル、パルミトレオイル、リノレオイル、リノレノイル、2,4-ジメチル-2-オクテノイル、4,6-ジメチル-2,4-デカジエノイル、2,4,6-トリメチル-2,4-デカジエノイル、ファルネソイル、ゲラニルゲラノイル等が挙げら

れる。

【0011】さらに好ましくは、式(I)中のRが2,4-ジメチル-2-オクテノイル、4,6-ジメチル-2,4-デカジエノイル、2,4,6-トリメチル-2,4-デカジエノイル、ファルネソイルまたはゲラニルゲラノイルであるUCF1誘導体が挙げられる。次に、化合物Iの製造法について説明する。化合物Iの中で、X¹とX²が一緒になってOを表す化合物IIは、2-アミノ-4-メトキシフェノールのアシル化(工程1)、キノンへの酸化(工程2)次いでエポキシ化(工程3)の各反応工程に従い製造することができる。

【0012】

【化5】



【0013】(式中、Rは前記と同意義を表す)

工程1

化合物IIIは、2-アミノ-4-メトキシフェノールと1~2当量のアシルハライド、アシルアンハイドライドまたは目的のアシル基を有する混合酸無水物等とを、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン等の適当な塩基の存在下、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン等の溶媒中または適当な塩基を溶媒として反応させることにより得ることができる。反応温度は、0~50℃、好適には20~30℃であり、反応時間は、反応条件により変化するが、薄層クロマトグラフィーで原料の消失した時点で終了し、通常は1~48時間である。

【0014】工程2

化合物IVは、化合物IIIを、1~2当量の四酢酸鉛、硝酸セリウム(IV)アンモニウム、ビス(トリフルオロアセチル)ヨードベンゼン等の酸化剤の存在下、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、酢酸、水等の溶媒またはこれらの

混合溶媒中で酸化することにより得ることができる。反応温度は、0~50℃、好適には20~30℃であり、反応時間は、反応条件により変化するが、薄層クロマトグラフィーで原料の消失した時点で終了し、通常は10~120分である。

【0015】工程3

化合物IIは、化合物IVを、1~2当量の次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カルシウム等の次亜塩素酸塩等の存在下、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中で酸化することにより得ることができる。反応温度は、-10~20℃が好適であり、反応時間は、反応条件により変化するが、薄層クロマトグラフィーで目的物が適当量生成した時点で終了し、通常は10~60分である。

【0016】化合物Iの中で、Rが2,4-ジメチル-2-オクテノイル、4,6-ジメチル-2,4-デカジエノイルまたは2,4,6-トリメチル-2,4-デカジエノイルである化合物は、前記刊行物に開示された方法により得ることができる。上記製造法における生成物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えば濾過、抽出、洗浄、

乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせて行うことができる。

【0017】また、化合物Iまたは化合物IIは、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、

これら付加物も本発明の血管平滑筋細胞増殖抑制剤として用いられる。具体例を第1表に示す。

【0018】

【表1】

付加物の形で存在することもあるが、

【表1】

第1表-1

化合物番号

X¹

X²

R

1 (UCF1-A)

OH

2 (UCF1-B)

"

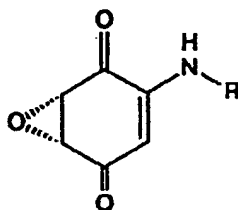
3 (UCF1-C)

"

【0019】

【表2】

第1表-2



化合物番号	R
4	
5	
6	
7	
8	

【0020】次に、薬理活性について試験例で説明する。

試験例1：ストレプトゾトシン糖尿病ラット由来の培養動脈平滑筋細胞に対する増殖抑制効果

注記のない化学薬品は、Sigma社から購入した。

【方法】試験化合物は、10mMの濃度に100%ジメチルスルホキシド(DMSO)で溶解し、-20℃で保存し、用時溶解後使用した。

【0021】培養動脈平滑筋細胞(VSMC)は、ストレプトゾトシン(90mg/kg)で誘導された糖尿病ウィスター系雄性ラットからexplant法を使用して分離した。移植片(1x1mm)としては、7週令のラットから内皮と外膜を取り出した。組織移植片は、20%牛胎児血清(GIBCO社製)を含むデルベッコ氏基本培地(DMEM; GIBCO社製)10mlを入れた100mmの皿の上に置き、5%二酸化炭素、95%空気の中で2週間培養後、トリプシン処理によって遊離した細胞を取り出し、同じ培地を用いて3倍に希釈した。すべての実験は、5代以内の継代細胞を用いて行った。

【0022】(1) 細胞増殖抑制効果：試験化合物の細胞

増殖抑制作用は、[5'-³H]チミジン([³H]Thymidine; 185-740 GBq/mmol; Amersham社製)の取り込みで評価した。培養動脈平滑筋細胞は、96穴マイクロプレート上に5x103/wellまいた。第1日目、0, 10, 15, 20, 25, 30, 40 μMの試験化合物を含む新しい培養液で処理した。 [³H]Thymidine(1 μCi/well)は、培養20時間後に加え、さらに4時間培養後、半自動セルハーベスター(Labo Mosh, Labo Sci., Tokyo, Japan)を使用し、ガラスフィルター上に細胞を採取した。各サンプルの放射能は、液体シンチレーションカウンターを使用して測定した。

【0023】(2) イソプレニル化蛋白形成抑制効果：タンパクのイソプレニル化は、Crowellの変法により、培養動脈平滑筋細胞で測定した。細胞は、5x105/plateまき3日間培養した。次いで、10 μM シンバスタチン(Simvastatin; J. Med. Chem., 29, 849-852, 1986年)で24時間処理し、さらにRS-[2-¹⁴C]メバロノラクトン(RS-[2-¹⁴C]Mevalonolactone; 1.48-2.22 GBq/mmol; New England Nuclear社製)10 μCi/ml、10 μM Simvastatin及び0, 2, 20 μMの試験化合物を含む新しい培養液中で

3時間培養した。細胞は、トリプシン処理した後、リン酸緩衝液-生理食塩水で2回洗浄し、4℃で10分間 10mM リン酸水素ナトリウム、154mM 塩化ナトリウム、12mM デオキシコル酸ナトリウム、1mM フッ化ナトリウム、0.1%ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、31mM アジ化ナトリウム、1% (v/v)トリトン X-100、1mM フェニルメチルスルフォニルフルオリド、0.15u/mlアプロチニン(aprotinin)及び10μg/mlロイペプチンを含む緩衝液に溶解した。細胞の抽出液を12,000rpmで10分間分離後、上澄を新しいチューブに移し、蛋白質の内容物をLowry法で測定した。さらに、電気泳動用緩衝液(Bio-Rad社製)で混合し、100℃で5分間熱し、Laemmli法により12%アクリルアミドゲルを使用してドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)を行った。そのゲルをクマシーブリリアントブルー(Coomassie Brilliant Blue; Bio-Rad社製)で着色し、アンプリファイ(Amplify; フルオログラフィー増感剤; Amersham社製)で処理し、60℃真空下で乾燥させ、-80℃で30日間 Kodak X-Omat AR film にさらした。

【結果】

(1) [³H]Thymidine の取り込みは、コントロールに比し、20μM UCF1-Cで71%、30μM UCF1-Cで47%に抑制された(図1)。

【0024】(2) 20μM UCF1-C で分子量21-26kDaのイソプレニル化蛋白(ファルネシル化蛋白に相当する)形成は明らかに抑制された(図2)。

【0025】試験例2: FTase 阻害活性

FTase は、牛の脳を破碎して得られた抽出液をDEAE-Sep hacel(ファルマシア社製)カラムクロマトグラフィーにかけ、その活性画分を限外濾過で濃縮し、透析[20mM Tris-HCl pH8.0、50mM NaCl、20mM ZnCl₂、1mM ジチオスレイトール(DTT)、0.2mM フェニルメチルスルホニルフルオリド(PMSF)]したものを用いた。活性測定は、上記の方法で得た酵素を使用し、FTase [³H]SPA 酵素アッセイキット(Amersham 社製)を用いて行った。酵素阻害活性に関しては、上記の反応系を用いて、試験検体によるlamin B のC末端ペプチドへのファルネシル化阻害を測定した。無処理群と既知濃度の検体で処理した群の酵素阻害活性を比較することにより、ファルネシル化を50%阻害する検体濃度(IC₅₀)を算出した。

【0026】結果を第2表に示す。

【0027】

【表3】

第2表

化合物番号	IC ₅₀ (μM)
3	5
7	18

【0028】第2表によれば、化合物Iは、FTase に対

して明らかな酵素阻害活性を示した。また、UCF1-Cによる阻害は、ファルネシルピロフォスフェートと拮抗的であった。UCF1-Cの急性毒性(LD₅₀; 50%致死用量)はラット静脈内投与において20mg/kgであった。

【0029】本発明化合物は、そのままあるいは各種の医薬組成物として経口的または非経口的に投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、丸薬、散剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤、点滴剤等が挙げられる。上記剤形の製剤化には、通常知られた方法が適用され、例えば各種の賦形剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、懸濁化剤、等張化剤、乳化剤、吸収促進剤等を含有していてもよい。

【0030】医薬組成物に使用される担体としては、例えば水、注射用蒸留水、生理食塩水、グルコース、フラクトース、白糖、マンニット、ラクトース、澱粉、コーン・スターチ、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等が挙げられ、これらは製剤の種類に応じて適宜選択される。

【0031】上記目的のために用いる化合物Iの投与量及び投与回数は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重等により異なるが、経口もしくは非経口(例えば、注射、点滴、座剤による直腸投与、皮膚貼付等)的投与方法により、通常成人1日当り0.02~5mg/kgである。本発明によるファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を有する物質の新規用途は、公知の抗癌剤及び抗菌剤としての用途と、用途の適用範囲において明確に区別しうるものである。

【0032】以下に、実施例及び参考例によって本発明の態様を説明する。

【0033】

【実施例】

実施例1

錠剤

UCF1-C 30g

ラクトース 40g

コーンスターチ 18g

カルボキシメチルセルロースカルシウム 10g

上記混合物に10%ヒドロキシプロピルセルロース溶液を加えて練合する。この練合液を1.0mmのバスケットを取り付けた押し出し造粒機で造粒し、これにステアリン酸マグネシウムを加えて打錠用顆粒とする。次いで、常法により、1製剤中(170mg)にUCF1-C 30mgを含有する8mm径の錠剤とする。

【0034】実施例2

注射剤

化合物1, 1gをエタノール20mlに溶解した後、ミリボア

フィルター（孔径 0.22 μ m）で加圧濾過して無菌化する。得られる溶液5ml をバイアルに分注することにより、1 バイアルあたり化合物 1, 15mg を含有する注射剤を調製する。

【0035】実施例3

ソフトカプセル剤

化合物 2, 3g を大豆油100g に溶解する。次いで、得られる溶液を常法によりカプセルに注入することにより、1 カプセルあたり化合物 2, 10mg を含有するソフトカプセル剤を調製する。

【0036】実施例4

錠 剤

化合物 7 30g

ラクトース 40g

コーンスターチ 18g

カルボキシメチルセルロースカルシウム 10g

上記混合物に10 %ヒドロキシプロピルセルロース溶液を加えて練合する。この練合液を1.0mm のバスケットを取り付けた押し出し造粒機で造粒し、これにステアリン酸マグネシウムを加えて打錠用顆粒とする。次いで、常法により、1 製剤中(170mg) に化合物 7, 30mg を含有する 8mm 径の錠剤とする。

【0037】参考例1 4-メトキシ-2-ニトロフェノール

4-メトキシフェノール124 mg をジクロロメタンに溶解し、これにシリカゲル1g を加えて攪拌し、室温で濃硝酸 0.077 ml を滴下した。薄層クロマトグラフィーで反応が終了したことを確認した後、セライト濾過した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン）で精製し、4-メトキシ-2-ニトロフェノール98.5 mg (58 %) を得た。

【0038】Rf 0.65 (1/9 酢酸エチル/トルエン)

¹HNMR (CDCl₃) δ : 3.83 (s, 3H), 7.08 (d, 1H, J=9.3 Hz), 7.24 (dd, 1H, J=2.9, 9.3 Hz), 7.51 (d, 1H, J=2.9 Hz), 10.33 (s, 1H).

FAB-MS (M/Z) : 168 (M-1)⁺

【0039】参考例2 2-アミノ-4-メトキシフェノール

参考例1で得られた4-メトキシ-2-ニトロフェノール120 mg を酢酸エチル2.4ml に溶解し、これに酸化白金12 mg を加え、水素気流下、室温で1時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、濾液に塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。析出物を濾過後、乾燥し、2-アミノ-4-メトキシフェノール111 mg (89 %) を得た。

【0040】Rf 0.47 (1/9 クロロホルム/メタノール)

¹HNMR (CDCl₃) δ : 3.75 (s, 3H), 6.90 (m, 3H).

【0041】参考例3 4,5-エポキシ-1-ファルネソイルアミノ-3,6-ジオキソシクロヘキセン

ファルネサン酸61.0 mg をトルエンに溶解し、これに塩

化オキザリル0.04ml を滴下し、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、ファルネサン酸クロリドを粗生成物として得た。

【0042】参考例2で得られる2-アミノ-4-メトキシフェノール31.6 mg をピリジン2 ml に溶解し、これに上記で得られたファルネサン酸クロリドを滴下し、室温で4時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、2 M 塩酸を加えた。有機層を水、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5/95 酢酸エチル/トルエン) で精製し、2-ファルネソイルアミノ-4-メトキシフェノール46.0 mg (57 %) を得た。

【0043】Rf 0.38 (1/9 酢酸エチル/トルエン)
¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.60 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.68 (d, 3H, J=0.76 Hz), 1.99-2.23 (m, 8H), 2.24 (d, 3H, J=0.84 Hz), 3.74 (s, 3H), 5.11 (m, 2H), 5.78 (br s, 1H), 6.59 (d, 1H, J=2.9 Hz), 6.69 (dd, 1H, J=2.9, 8.9 Hz), 6.94 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.33 (br s, 1H).

FAB-MS (M/Z) : 356 (M+1)⁺

【0044】上記で得られた2-ファルネソイルアミノ-4-メトキシフェノール46.0 mg をテトラヒドロフラン2 ml および水2 ml の混合溶媒に溶解し、これに四酢酸鉛69 mg を加え、室温で30分攪拌した。エーテルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5/95 酢酸エチル/トルエン) で精製し、2-ファルネソイルアミノ-1,4-キノン15.7 mg (36 %) を得た。

【0045】Rf 0.56 (1/9 酢酸エチル/トルエン)
¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.60 (s, 3H), 1.62 (d, 3H, J=1.1 Hz), 1.68 (d, 3H, J=1.1 Hz), 1.98-2.21 (m, 8H), 2.22 (d, 3H, J=1.2 Hz), 5.06-5.11 (m, 2H), 5.75 (d, 1H, J=1.1 Hz), 6.72 (dd, 1H, J=2.3, 10.1 Hz), 6.76 (d, 1H, J=10.1 Hz), 7.64 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.92 (br s, 1H).

FAB-MS (M/Z) : 344 (M+3)⁺

【0046】上記で得られた2-ファルネソイルアミノ-1,4-キノン15.0 mg をジオキサン0.05 ml に溶解し、これに水冷下次亜塩素酸ナトリウム溶液0.045 ml を滴下し、室温で30分攪拌した。反応溶液にリン酸バッファー (PH 7) を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (1/7 酢酸エチル/n-ヘキサン \sim 4/3 ジクロロメタン/トルエン) で精製し、4,5-エポキシ-1-ファルネソイルアミノ-3,6-ジオキソシクロヘキセン1.7 mg (11 %) を得た。

【0047】Rf 0.29 (2/8 酢酸エチル/n-ヘキサン)

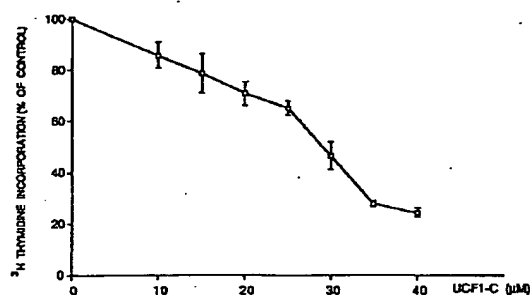
^1H NMR (CDCl₃) δ ; 1.59 (s, 3H), 1.61 (d, 3H, J=0.9 Hz), 1.67 (d, 3H, J=1.0 Hz), 1.96-2.11 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.18-2.24 (m, 4H), 3.81 (dd, 1H, J=2.2, 3.7 Hz), 3.90 (d, 1H, J=3.7 Hz), 5.08 (m, 2H), 5.70 (d, 1H, J=1.0 Hz), 7.59 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.73 (br s, 1H).

FAB-MS (M/Z) ; 358 (M+1)⁺

【0048】

【発明の効果】本発明により、動脈硬化症、糖尿病性血

【図1】



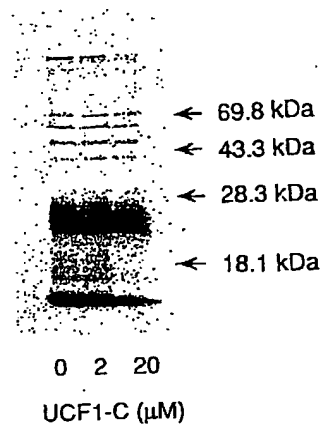
管障害等の予防または治療に有用な血管平滑筋細胞増殖抑制剤が提供される。

【図面の簡単な説明】

【図1】 ストレプトゾトシン処理ラット動脈平滑筋細胞（5代継代細胞を使用）へのThymidine 取込みに対するUCF1-Cの作用を示した図である。

【図2】 p21 ras フアルネシル化のSDS ゲル分析の結果を表した図である。

【図2】



フロントページの続き

(72)発明者 井上 謙吾
東京都小金井市梶野町4-12-13

(72)発明者 見原 明
東京都町田市木曽町1079-22
(72)発明者 中野 洋文
東京都町田市中町3-9-13